

## 2P075

### ネオニコチノイド系化合物とニコチン性アセチルコリン受容体の相互作用に関する理論的研究

(岐阜大・地域科学<sup>1</sup>, 岐阜大・教育<sup>2</sup>)

橋本智裕<sup>1</sup>, 間瀬啓介<sup>1</sup>, 和佐田裕昭<sup>1</sup>, 利部伸三<sup>2</sup>

#### 【序】

ネオニコチノイド系殺虫剤は 1990 年代より主要殺虫剤の一つになっている。ネオニコチノイドはニコチンと類似の骨格を持っており、ニコチンと同様に、昆虫の中枢神経系に存在するニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に作用することが確認されている。ネオニコチノイドのリガンドとしての構造の必須部位には、ニトログアニジンまたはその類似構造があることが知られている。リガンドと受容体は、リガンドのニトロ基の O<sup>-</sup>部分と受容体の +部分、およびグアニジン部位の N<sup>+</sup>の部分と受容体の -部分が静電的な相互作用によって結合すると考えられている。ニコチンと受容体の相互作用において、上述した前者のタイプの相互作用には 1 個の水分子が関与していることが実験的に示されていることから、ネオニコチノイドと受容体の相互作用も直接的なものではなく、水分子が関与している可能性がある。また、昆虫の受容体の構造に関しては、未だ完全には解析されていないが、哺乳動物の nAChR との構造の類似性などから、受容体の +の部分はリジンまたはアルギニンと推測されている。

本研究では、ネオニコチノイドとしてイミダクロプリド(図 1) 受容体の +の部分には L-リジンをを用い、これらの相互作用に水分子が関与する可能性について、密度汎関数法を用いて検討した。

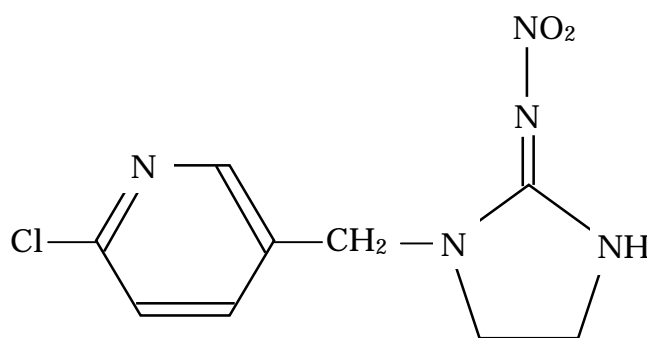


図 1 イミダクロプリド

#### 【計算方法】

イミダクロプリドとプロトン化された L-リジンが直接カップリングしたもの、水分子をひとつ介してカップリングしたもの、水分子をふたつ介して相互作用したものについて、これらの安定構造を求め、カップリングによる安定化エネルギーを算出した。計算レベルは B3LYP/6-31+G(d)で、これらの計算は Gaussian 03 を用いて行った。計算結果の解析には、MOLCAT、MOPLLOT および MOView を使用した。

### 【結果および考察】

上述した3通りのカップリングのいずれについても、安定構造が求まった。イミダクロプリドとプロトン化されたL-リジンが直接カップリングした場合、イミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基のO原子と、L-リジンのNH<sub>3</sub>基のH原子との結合距離は1.661 となった。水分子が1個関与した場合、相互作用部位には三個の水素結合が形成された。イミダクロプリドとL-リジンが直接的に相互作用している部分の水素結合距離は1.791 、イミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基のO原子と水分子のH原子との結合距離は1.893 、L-リジンのNH<sub>3</sub>基のH原子と水分子のO原子との結合距離は1.771 となった。水分子が二個関与したカップリングの安定構造を図2に示した。この場合は、イミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基とL-リジンのNH<sub>3</sub>基は直接的にはカップリングしなかった。相互作用部位の四個の水素結合距離(R1~R4)はそれぞれ、R1=1.940 , R2=1.936 , R3=1.777 , R4=1.568 である。また、水分子が二個関与した場合、イミダクロプリドのピリジン環とL-リジンのカルボキシル基が他のものに比べて大きく近づく。

表1にカップリングによる安定化エネルギーを示す。表1から分かるように、水分子を介さない直接的なカップリングよりも、水分子を介した相互作用の方がより安定である。水分子がひとつ関与することで、安定化エネルギーは約15 kcal/mol大きくなった。また、二個目の水分子が関与することで、さらに14 kcal/mol程度の安定化が得られた。

以上のように、イミダクロプリドとL-リジンのカップリングには水分子が関与しうることが明らかとなった。

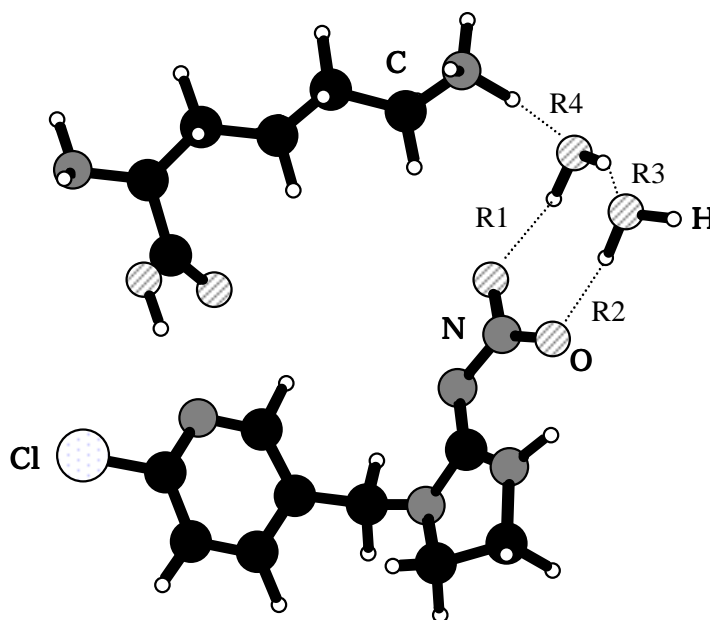


図2 イミダクロプリドとL-リジンが水2分子を介してカップリングした構造

表1 B3LYP/6-31+G(d)レベルでのカップリングによる安定化エネルギー

関与する水分子の数	安定化エネルギー(kcal/mol)
0	32.36
1	47.42
2	61.79